

⑫ 公開特許公報(A) 昭64-22874

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 417/12

識別記号  
2 0 5

庁内整理番号  
6529-4C

⑬ 公開 昭和64年(1989)1月25日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑭ 発明の名称 非晶形のアストレオナム

⑮ 特 願 昭63-162369

⑯ 出 願 昭63(1988)6月29日

優先権主張 ⑰ 1987年7月1日 ⑱ 米国(U S) ⑲ 68,392

⑳ 発 明 者 サイレシユ・アマラ アメリカ合衆国ニュージャージー、ブレインズボロ、クレ  
ル・バリア ブス・ロード 71番  
㉑ 発 明 者 ジョージ・ユージン・ソマーセット、スーザ  
レイア アメリカ合衆国ニュージャージー、ソマーセット、スーザ  
㉒ 発 明 者 ジェームス・ダグランド、ローレンス、リバービュー・ロ  
ス・ビブキン アメリカ合衆国カンザス、ローレンス、リバービュー・ロ  
㉓ 出 願 人 イー・アール・スクイ アメリカ合衆国ニュージャージー州08543-4000、プリン  
ブ・アンド・サンズ・ストン、ローレンスビル・プリンストンロード(番地の表  
インコーポレイテッド 示なし)  
㉔ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

非晶形のアストレオナム

2. 特許請求の範囲

1. 非晶形の〔3S-〔3α(Z), 4β)〕-3-〔〔2-アミノ-4-チアゾリル-〔(1-カルボキシ-1-メチルエトキシ)イミノ〕アセチル〕アミノ〕-4-メチル-2-オキソ-1-アゼチジンスルホン酸またはその医薬的に許容しうる塩。

2. 結晶性アストレオナムをL-アールギニンと混合し、混合物を水に溶解し、溶解した混合物を凍結乾燥することを特徴とする請求項第1項記載の化合物の製造法。

3. 医薬的に許容しうる塩がL-アールギニン塩である請求項第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は新規な非晶形の〔3S-〔3α(Z), 4β)〕-3-〔〔2-アミノ-4-チアゾリ

ル-〔(1-カルボキシ-1-メチルエトキシ)イミノ〕アセチル〕アミノ〕-4-メチル-2-オキソ-1-アゼチジンスルホン酸およびその医薬的に許容しうる塩に関する。

発明の構成と効果

本発明は、新規な結晶性でない、非晶形の〔3S-〔3α(Z), 4β)〕-3-〔〔2-アミノ-4-チアゾリル-〔(1-カルボキシ-1-メチルエトキシ)イミノ〕アセチル〕アミノ〕-4-メチル-2-オキソ-1-アゼチジンスルホン酸〔以下、非晶形のアストレオナム(astreonom)〕と称す〕およびその医薬的に許容しうる塩を提供するものである。

この非晶形のアストレオナムは後述の如く、凍結乾燥法によつて製造される。非晶質アストレオナムを医薬製剤に使用すれば、安定性が良好でかつ粒状汚染の少ない製品が得られる。

本発明の非晶形アストレオナムは、アルファ型またはベータ型のアストレオナムを凍結乾燥することにより製造され、またアルファ型およびベータ

タ型の混合物も使用できる。このように凍結乾燥したアズトレオナムは、注射用製剤とした場合に有用である。本発明の好ましい具体例では、アルファ型のアズトレオナムを使用する。この凍結乾燥投与形のアズトレオナムの製造によつて、殺菌していない出発物質の使用が可能となる。なお、これらの殺菌していない物質は後に、戸過法で殺菌状態とする。

注射用の凍結乾燥したアズトレオナムのＬ－アルギニン塩は、必要量のアルファ型またはベータ型アズトレオナムと必要Ｌ－アルギニンの９０％とを混合することにより製造される。１ｇ試料のアズトレオナムの場合、Ｌ－アルギニンの必要量は０．７～０．８４ｇで、溶液のｐＨを約５とする。別法として、工程内の測定に基づき、製造に必要なＬ－アルギニンの１００％を用いて、溶液のｐＨを約５．０とする。この溶液は、アズトレオナムとＬ－アルギニンの乾燥混合物を注射用水の必要量の約８０％に溶解することにより製造される。要すれば、Ｌ－アルギニンを追加してｐＨを５．０に

わりに、１ｇのアズトレオナムを６～１４ｍｌ範囲の水に含有する溶液を調製することができる。バルク溶液の好ましい濃度は、１１ｗ／ｖ％のアズトレオナムである。なお、容器当りの効力は０．５～２ｇの範囲で選定でき、これは充填前に溶液の充填量を調整することにより行う。Ｌ－アルギニンの量は、下記表１の記載に従つて変化する。

表 I

0.5g 効力	
成分	容器当り
アズトレオナム	0.5g
Ｌ－アルギニン	0.35～0.42g
1g 効力	
アズトレオナム	1.0g
Ｌ－アルギニン	0.7～0.84g
2g 効力	
アズトレオナム	2.0g
Ｌ－アルギニン	1.4～1.68g

凍結乾燥したアズトレオナムの処方、公知のアルファ型およびベータ型アズトレオナムが用い

調整した後、溶液に水を加えて最終容量とする。溶液を透明にし、無菌状態で戸過する。次に、この溶液を適当な容器に移す。バルク溶液の充填量は、溶液中のアズトレオナムの濃度および要求される容器当りの効力（薬理的活力）に応じて変化させる。次に、通常の方法で溶液を凍結乾燥する。

かかる凍結乾燥物の投与は、筋肉内用途の場合１ｇのアズトレオナム当り（以下同様）３ｍｌの希釈液、静脈内巨丸（bolus）用途の場合１０ｍｌの希釈液および静脈注射用途の場合５０～１００ｍｌの希釈液を加えて、元にもどすことにより行う。許容できる希釈液としては水、および他の公知のものが挙げられる。注射液のアズトレオナムの濃度は、筋肉内注射の場合約２５０mg/ml、静脈内巨丸の場合９０mg/ml、および静脈注射の場合１０～２０mg/mlである。

アズトレオナムの凍結乾燥前のバルク溶液濃度は変化させることができる。１ｇアズトレオナム／１０ｍｌ溶液を含有するバルク溶液を調製する代

られる。この凍結乾燥非晶形アズトレオナムによれば、製品安定性が良好で、枕状汚染が少なく、パッチとパッチのｐＨおよび効力の変動が少なく、原料の殺菌が必要でなく、また凍結乾燥物は公知形状のアズトレオナムよりも水に素早く溶解する。

注目すべき点は、他の塩基性物質を結晶性アズトレオナムと混合して、所望の再生用の凍結乾燥アズトレオナム塩生成物を得ることができる。これらの塩にあつて、たとえば炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを用いて塩を製造する。

次に実施例を挙げて、本発明の非晶形アズトレオナム塩の製造について具体的に説明する。

#### 実施例 1

５．０４kgのβ－アズトレオナム（活性成分）に３．４５kgのＬ－アルギニンを加え、２種の粉末を混合する。この粉末ブレンドを４．０kgの注射用水に加え、激しく攪拌して粉末を溶解する。かかる

溶液に別途4.42gのL-アルギニンを加えて、溶液pHを5.0に調整する。さらに注射用水を加えて、最終バッチ容量を55ℓに調整する。溶液を透明化フィルターおよび0.2ミクロン殺菌フィルターでろ過して、殺菌タンクに入れる。以下に示すアリコートの溶液を各バイアルに充填して、下記効力を得る。

充填量	アズトレオナム効力/バイアル
6 ml	0.55 g
12 ml	1.1 g
24 ml	2.2 g

溝付き栓を一部開けてバイアルにはめ、常法により内容物を凍結乾燥する。凍結乾燥に際し、部分真空下でバイアルに栓をし、次いで密封する。得られる生成物は白色乃至やや黄色のケーキまたは断片ケーキである。

#### 実施例2

12.1gのα-アズトレオナム(活性成分)に8.3gのL-アルギニンを加え、2種の粉末を混合する。この粉末ブレンドに85.0gの注射用水

4.4gのα-アズトレオナム活性に3.4gのL-アルギニンを加え、混合する。このブレンドを激しく攪拌混合下、十分量の注射用水に加えて、40ℓの最終バッチを得る。溶液を透明化フィルターおよび0.2ミクロン殺菌フィルターでろ過して、殺菌タンクに入れる。以下に示すアリコートの溶液を各バイアルに充填して、下記効力を得る。

充填量	アズトレオナム効力/バイアル
5 ml	0.55 g
10 ml	1.1 g
20 ml	2.2 g

溝付き栓を一部開けてバイアルにはめ、常法により内容物を凍結乾燥する。

#### 実施例4

製造に使用するα-アズトレオナムおよびL-アルギニンバッチの試料に対し、工程内の滴定を行う。滴定から、pH5.0の溶液を得るのに1gのアズトレオナム活性当りに必要なL-アルギニンの量は、0.765gであることがわかった。

1.69gのα-アズトレオナム活性を1.29g

を加え、激しく攪拌して粉末を溶解する。かかる溶液に別途81.97gのL-アルギニンを加えて、溶液pHを5.0に調整する。さらに注射用水を加えて、最終バッチ容量を110ℓに調整する。溶液を透明化フィルターおよび0.2ミクロン殺菌フィルターでろ過して、殺菌タンクに入れる。以下に示すアリコートの溶液を各バイアルに充填して、下記効力を得る。

充填量	アズトレオナム効力/バイアル
5 ml	0.55 g
10 ml	1.1 g
20 ml	2.2 g

溝付き栓を一部開けてバイアルにはめ、常法により内容物を凍結乾燥する。

#### 実施例3

製造に使用するα-アズトレオナムおよびL-アルギニンバッチの試料に対し、工程内の滴定を行う。滴定から、pH5.0の溶液を得るのに1gのアズトレオナム活性当りに必要なL-アルギニンの量は、0.772gであることがわかった。

のL-アルギニンに加える。このブレンドを十分量の注射用水と混合して、9.66ℓの最終バッチを得る。溶液を透明化フィルターおよび0.2ミクロン殺菌フィルターでろ過して、殺菌タンクに入れる。以下に示すアリコートの溶液を各バイアルに充填して、下記効力を得る。

充填量	アズトレオナム効力/バイアル
3.15 ml	0.55 g
6.30 ml	1.1 g
12.60 ml	2.2 g

溝付き栓を一部開けてバイアルにはめ、常法により内容物を凍結乾燥する。

特許出願人 イー・アール・スタイク・アンド・サンズ・インコーポレイテッド

代理人 弁理士 青山 保 外1名